

MEDICINAL COMPOSITIONS

Patent Number: ☐ EP1074255
Publication date: 2001-02-07
Inventor(s): YAMANAKA MASAYUKI (JP); IBUKI RINTA (JP); SHIMOJO FUMIO (JP); YOSHIDA ERIKA (JP); UEDA SATOSHI (JP); TOYODA TOSHIHIKO (JP)
Applicant(s): FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO (JP)
Requested Patent: ☐ WO9955332
Application Number: EP19990917179 19990426
Priority Number (s): WO1999JP02237 19990426; JP19980117271 19980427
IPC Classification: A61K31/40
EC Classification: A61K47/38, A61K31/40, A61K31/436, A61K47/08, A61K47/14, A61K47/32
Equivalents: AU3537299, ☐ AU749475, BR9910336, CA2326222, HU0104452, NO20005399, NZ507345, PL343627, ☐ TR200003108T
Cited Documents: WO9810747; EP0812588

Abstract

To provide a pharmaceutical composition comprising a macrolide compound, such as tricyclic compound (I) or its pharmaceutically acceptable salt, a dissolution/absorption promoter, a pharmaceutical base, and optionally a compatibilizing agent and/or a thickener. It is satisfactory in stability and absorption kinetics and/or a low irritation potential.

Data supplied from the esp@cenet database - I2



PCT

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類6 A61K 31/40, 31/445, 41/10, 47/14, 47/38, 47/08, 9/06, 9/08, 9/10 // C07D 498/14		A1	(11) 国際公開番号 WO99/55332
			(43) 国際公開日 1999年11月4日 (04.11.99)
(21) 国際出願番号 PCT/JP99/02237		山中雅之(YAMANAKA, Masayuki)[JP/JP] 〒661-0033 兵庫県尼崎市南武庫之荘3-26-30-402 Hyogo, (JP)	
(22) 国際出願日 1999年4月26日 (26.04.99)		吉田恵里香(YOSHIDA, Erika)[JP/JP] 〒655-0003 兵庫県神戸市垂水区小東山本町2-24-4 Hyogo, (JP)	
(30) 優先権データ 特願平10/117271 1998年4月27日 (27.04.98)		JP	(74) 代理人 弁理士 関 英男(SEKI, Hideo) 〒532-8514 大阪府大阪市淀川区加島2丁目1番6号 藤沢薬品工業株式会社 大阪工場内 Osaka, (JP)
(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 藤沢薬品工業株式会社 (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD.)(JP/JP) 〒541-8514 大阪府大阪市中央区道修町3丁目4番7号 Osaka, (JP)		(81) 指定国 AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM)	
(72) 発明者 ; および (75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ) 伊吹リン太(IBUKI, Rinta)[JP/JP] 〒603-8104 京都府京都市北区小山東玄以町7 Kyoto, (JP) 下条文男(SHIMOJO, Fumio)[JP/JP] 〒666-0111 兵庫県川西市大和東2-2-13 Hyogo, (JP) 上田 聡(UEDA, Satoshi)[JP/JP] 〒666-0125 兵庫県川西市新田1-16-3 Hyogo, (JP) 豊田俊彦(TOYODA, Toshihiko)[JP/JP] 〒666-0122 兵庫県川西市東多田3-5-17-807 Hyogo, (JP)		添付公開書類 国際調査報告書	
(54)Title: MEDICINAL COMPOSITIONS			
(54)発明の名称 医薬組成物			
(57) Abstract Medicinal compositions having a high stability, an excellent absorbability and/or little irritativeness which contain as the active ingredient macrolide compounds typified by tricyclo compounds (I) or pharmaceutically acceptable salts thereof, dissolution promoters, sorbafacients and bases optionally together with compatibility enhancing agents and/or thickeners.			

(57)要約

トリシクロ化合物 (I) またはその医薬的に許容される塩に代表されるマクロラ
イド系化合物、溶解・吸収促進剤および基剤、更に所望により相溶補助剤および/
または増粘剤を含有し、優れた安定性、吸収性、および/または低刺激性の医薬組
成物を提供する。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE	アラブ首長国連邦	DM	ドミニカ	KZ	カザフスタン	RU	ロシア
AL	アルバニア	EE	エストニア	LC	セントルシア	SD	スーダン
AM	アルメニア	ES	スペイン	LI	リヒテンシュタイン	SE	スウェーデン
AT	オーストリア	FI	フィンランド	LK	スリ・ランカ	SG	シンガポール
AU	オーストラリア	FR	フランス	LR	リベリア	SI	スロヴェニア
AZ	アゼルバイジャン	GA	ガボン	LS	レソト	SK	スロヴァキア
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GB	英国	LT	リトアニア	SL	シエラ・レオネ
BB	バルバドス	GD	グレナダ	LU	ルクセンブルグ	SN	セネガル
BE	ベルギー	GE	グルジア	LV	ラトヴィア	SZ	スワジランド
BF	ブルキナ・ファソ	GH	ガーナ	MA	モロッコ	TD	チャド
BG	ブルガリア	GM	ガンビア	MC	モナコ	TG	トーゴ
BJ	ベナン	GN	ギニア	MD	モルドヴァ	TJ	タジキスタン
BR	ブラジル	GW	ギニア・ビサウ	MG	マダガスカル	TZ	タンザニア
BY	ベラルーシ	GR	ギリシャ	MK	マケドニア旧ユーゴスラヴィア	TM	トルクメニスタン
CA	カナダ	HR	クロアチア		共和国	TR	トルコ
CF	中央アフリカ	HU	ハンガリー	ML	マリ	TT	トリニダード・トバゴ
CG	コンゴ	ID	インドネシア	MN	モンゴル	UA	ウクライナ
CH	スイス	IE	アイルランド	MR	モーリタニア	UG	ウガンダ
CI	コートジボアール	IL	イスラエル	MW	マラウイ	US	米国
CM	カメルーン	IN	インド	MX	メキシコ	UZ	ウズベキスタン
CN	中国	IS	アイスランド	NE	ニジェール	VN	ヴェトナム
CR	コスタ・リカ	IT	イタリア	NL	オランダ	VU	ニューギニア
CU	キューバ	JP	日本	NO	ノルウェー	YU	南アフリカ共和国
CY	キプロス	KO	韓国	NZ	ニュージーランド	ZA	ジンバブエ
CZ	チェコ	KR	北朝鮮	PL	ポーランド	ZW	
DE	ドイツ			PT	ポルトガル		
DK	デンマーク			RO	ルーマニア		

明細書

医薬組成物

技術分野

この発明は、安定であり、優れた吸収特性を有し、および／または刺激性の少ないマクロライド系化合物の医薬組成物に関するものであり、種々の皮膚疾患の治療および予防に有用である。

背景技術

この発明で使用されるマクロライド系化合物の代表例であるトリシクロ化合物およびその医薬的に許容な塩は、優れた免疫抑制作用および抗菌作用等の薬理作用を有し、臓器あるいは組織の移植に対する拒絶反応、移植片対宿主反応、種々の自己免疫疾患、および感染症等の治療および予防に有用であることが知られている（EP-A-0 1 8 4 1 6 2、EP-A-0 3 2 3 0 4 2等）。

とりわけ、FK 5 0 6 なる物質は、極めて優れた免疫抑制作用を有し、臓器移植の際の拒絶反応の治療および予防に有用であることが明らかとなっている。

EP-A-0 3 1 5 9 7 8 には、FK 5 0 6 物質のエタノール溶液が炎症阻害に有効であること、およびFK 5 0 6 物質をローション、ゲルおよびクリーム形態にすることが開示されている。しかしながら、これらの具体的な製剤例の開示はない。

また、EP-A-0 4 7 4 1 2 6 には、FK 5 0 6 物質およびその類縁体と、これらを少なくとも溶解するのに十分な量の溶解・吸収促進剤、および軟膏基剤を含有する軟膏剤が開示されている。

また、国際特許出願公開WO 9 4 / 2 8 8 9 4 には、FK 5 0 6 物質およびその類縁体と溶解・吸収促進剤、液状媒体、任意成分としての乳化剤および／または粘稠化剤とからなるローション剤が開示されている。

従来、皮膚疾患の治療には主に軟膏剤などが使用されてきた。しかしながら、症状や適用部位の違いにより種々の剤形が望まれている。

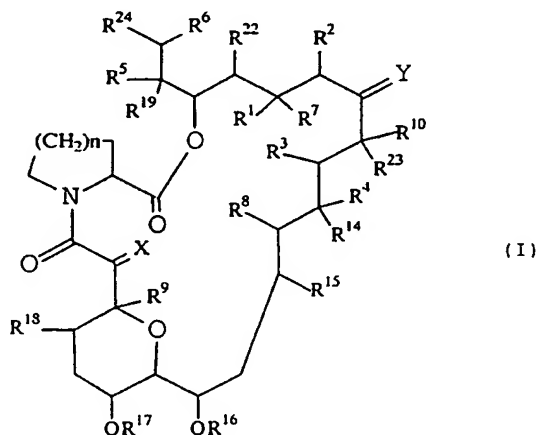
発明の開示

この発明の発明者らは、FK506物質に代表されるマクロライド系化合物の医薬組成物について種々検討を行ったところ、安定性および皮膚からの吸収性に優れ、および／または皮膚への刺激性が少ない等の優れた特性を有する製剤を見出すに至った。より具体的には、マクロライド系化合物の外用ゲル剤に関する。

この発明によれば、マクロライド系化合物、溶解・吸収促進剤および基剤、更に所望により相溶補助剤および／又は増粘剤を含有する医薬組成物が提供される。

本発明において使用されるマクロライド系化合物とは大環状ラクトンであり、環の員数が12またはそれ以上の化合物の総称である。これには、ラバマイシン、タクロリムス（FK506）、アスコマイシンなどの*Streptomyces*属の微生物が産生するマクロライド系化合物やその類似体、及びそれらの誘導体が豊富に存在する。

マクロライド系化合物の好ましい一つの例としては、下記一般式（I）で表わされるトリシクロ化合物およびその医薬として許容される塩が挙げられる。



（式中、 R^1 および R^2 、 R^3 および R^4 、 R^5 および R^6 の隣接するそれぞれの対は、各々独立して、

a) 2つの隣接する水素原子を表すか、もしくは R^2 はアルキル基であってもよく、または

b) 結合しているそれぞれの炭素原子どうしの間でもうひとつの結合を形成してもよく；

R^7 は水素原子、ヒドロキシ基、保護されたヒドロキシ基、もしくはアルキルオキシ基を表わすか、または R^1 と共にオキシ基を表わしてもよく；

R^8 および R^9 は独立して、水素原子、ヒドロキシ基を；

R^{10} は水素原子、アルキル基、1以上のヒドロキシ基によって置換されたアルキル基、アルケニル基、1以上のヒドロキシ基によって置換されたアルケニル基、またはオキシ基によって置換されたアルキル基を；

Xはオキシ基、(水素原子、ヒドロキシ基)、(水素原子、水素原子)、または式 $-CH_2O-$ で表わされる基を；

Yはオキシ基、(水素原子、ヒドロキシ基)、(水素原子、水素原子)、または式 $N-NR^{11}R^{12}$ もしくは $N-OR^{13}$ で表わされる基を；

R^{11} および R^{12} は独立して水素原子、アルキル基、アリール基またはトシル基を；

R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{22} および R^{23} は独立して水素原子またはアルキル基を；

R^{24} は、所望により置換されていてもよい、1以上の複素原子を含み得る環；

nは1または2を表わす。

上記の意味に加え、さらにY、 R^{10} および R^{23} はそれらが結合している炭素原子と一緒にあって飽和もしくは不飽和の5員もしくは6員環からなる窒素原子、硫黄原子および／もしくは酸素原子を含有する複素環基を表わしていてもよいが、その複素環基は、アルキル基、ヒドロキシ基、アルキルオキシ基、ベンジル基、式 $-CH_2Se(C_6H_5)$ で表わされる基、および1以上のヒドロキシ基によって置換されたアルキル基から選ばれる1以上の基によって置換されていてもよい)。

好ましい R^{24} としては、適当な置換基を有していてもよいシクロ(C_5-7)アルキル基を挙げることが出来るが、例えば次のような基を例示することが出来る。

(a) 3, 4-ジオキソ-シクロヘキシル基；

(b) $3-R^{20}-4-R^{21}$ -シクロヘキシル基、

その中で、 R^{20} はヒドロキシ、アルキルオキシ、オキソ、または

$-OCH_2OCH_2CH_2OCH_3$ 、および

R^{21} はヒドロキシ、 $-OCN$ 、アルキルオキシ、適当な置換基を有していてもよいヘテロアリールオキシ、 $-OCH_2OCH_2CH_2OCH_3$ 、保護されたヒドロキシ、クロロ、ブロモ、ヨード、アミノオキサリルオキシ、アジド基、 p -トリルオキシチオカルボニルオキシ、または $R^{25}R^{26}CHCOO-$ （式中、 R^{25} は所望により保護されていてもよいヒドロキシ基、または保護されたアミノ基、および R^{26} は水素原子またはメチル、または R^{20} と R^{21} は一緒になって、エポキシド環の酸素原子を形成する）；または

(c) シクロペンチル基であって、そのシクロペンチル基は、メトキシメチル、所望により保護されたヒドロキシメチル、アシルオキシメチル（その中において、アシル部分は、所望により4級化されていてもよいジメチルアミノ基またはエステル化されていてもよいカルボキシ基）、1個またはそれ以上の保護されていてもよいアミノおよび／またはヒドロキシ基、またはアミノオキサリルオキシメチルで置換されている。好ましい例は、2-ホルミル-シクロペンチル基である。

一般式(I)において使用されている各定義およびその具体例、並びにその好ましい実施態様を以下に詳細に説明する。

「低級」とは特に指示がなければ、炭素原子1～6個を有する基を意味するものとする。

「アルキル基」および「アルキルオキシ基」のアルキル部分の好ましい例としては、直鎖もしくは分枝鎖脂肪族炭化水素残基が挙げられ、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、ペンチル、ネオペンチル、ヘキシル等の低級アルキル基が挙げられる。

「アルケニル基」の好ましい例としては、1個の二重結合を含有する直鎖もしくは分枝鎖脂肪族炭化水素残基が挙げられ、例えばビニル、プロペニル（アリル等）、ブテニル、メチルプロペニル、ペンテニル、ヘキセニル等の低級アルケニル基が挙

げられる。

「アリール基」の好ましい例としては、フェニル、トリル、キシリル、クメニル、メシチル、ナフチル等が挙げられる。

「保護されたヒドロキシ基」および「保護されたアミノ」における好ましい保護基としては、例えばメチルチオメチル、エチルチオメチル、プロピルチオメチル、イソプロピルチオメチル、ブチルチオメチル、イソブチルチオメチル、ヘキシルチオメチル等の低級アルキルチオメチル基のような1-（低級アルキルチオ）（低級）アルキル基、さらに好ましいものとして $C_1 \sim C_4$ アルキルチオメチル基、最も好ましいものとしてメチルチオメチル基；

例えばトリメチルシリル、トリエチルシリル、トリブチルシリル、第三級ブチルジメチルシリル、トリ第三級ブチルシリル等のトリ（低級）アルキルシリル、例えばメチルジフェニルシリル、エチルジフェニルシリル、プロピルジフェニルシリル、第三級ブチルジフェニルシリル等の低級アルキルジフェニルシリル等のようなトリ置換シリル基、さらに好ましいものとしてトリ（ $C_1 \sim C_4$ ）アルキルシリル基および $C_1 \sim C_4$ アルキルジフェニルシリル基、最も好ましいものとして第三級ブチルジメチルシリル基および第三級ブチルジフェニルシリル基；

カルボン酸、スルホン酸およびカルバミン酸から誘導される脂肪族アシル基、芳香族アシル基および芳香族基で置換された脂肪族アシル基のようなアシル基；等が挙げられる。

脂肪族アシル基としては、例えばホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ピバロイル、ヘキサノイル、カルボキシアセチル、カルボキシプロピオニル、カルボキシブチリル、カルボキシヘキサノイル等の、カルボキシのような適当な置換基を1個以上有していてもよい低級アルカノイル基；

例えばシクロプロピルオキシアセチル、シクロブチルオキシプロピオニル、シクロヘプチルオキシブチリル、メントルオキシアセチル、メントルオキシプロピオニル、メントルオキシブチリル、メントルオキシペンタノイル、メントルオキシヘキサノイル等の、低級アルキルのような適当な置換基を1個以上有していてもよいシクロ（低級）アルキルオキシ（低級）アルカノイル基；

カンファースルホニル基；

例えばカルボキシメチルカルバモイル、カルボキシエチルカルバモイル、カルボキシプロピルカルバモイル、カルボキシブチルカルバモイル、カルボキシペンチルカルバモイル、カルボキシヘキシルカルバモイル等のカルボキシ（低級）アルキルカルバモイル基、または例えばトリメチルシリルメトキシカルボニルエチルカルバモイル、トリメチルシリルエトキシカルボニルプロピルカルバモイル、トリエチルシリルエトキシカルボニルプロピルカルバモイル、第三級ブチルジメチルシリルエトキシカルボニルプロピルカルバモイル、トリメチルシリルプロポキシカルボニルブチルカルバモイル基等のトリ（低級）アルキルシリル（低級）アルキルオキシカルボニル（低級）アルキルカルバモイル基等の、カルボキシもしくは保護されたカルボキシのような適当な置換基を1個以上有する低級アルキルカルバモイル基等が挙げられる。

芳香族アシル基としては、例えばベンゾイル、トルオイル、キシロイル、ナフトイル、ニトロベンゾイル、ジニトロベンゾイル、ニトロナフトイル等の、ニトロのような適当な置換基を1個以上有してもよいアロイル基；

例えばベンゼンスルホニル、トルエンスルホニル、キシレンスルホニル、ナフタレンスルホニル、フルオロベンゼンスルホニル、クロロベンゼンスルホニル、ブロモベンゼンスルホニル、ヨードベンゼンスルホニル等の、ハロゲンのような適当な置換基を1個以上有していてもよいアレーンスルホニル基等が挙げられる。

芳香族基で置換された脂肪族アシル基としては、例えばフェニルアセチル、フェニルプロピオニル、フェニルブチリル、2-トリフルオロメチル-2-メトキシ-2-フェニルアセチル、2-エチル-2-トリフルオロメチル-2-フェニルアセチル、2-トリフルオロメチル-2-プロポキシ-2-フェニルアセチル等の、低級アルキルオキシまたはトリハロ（低級）アルキルのような適当な置換基を1個以上有していてもよいアル（低級）アルカノイル基等が挙げられる。

上記アシル基中、さらに好ましいアシル基としては、カルボキシを有してもよい $C_1 \sim C_4$ アルカノイル基、シクロアルキル部分に $(C_1 \sim C_4)$ アルキルを2個有するシクロ $(C_5 \sim C_8)$ アルキルオキシ $(C_1 \sim C_4)$ アルカノイル基、カンファースルホニル基、カルボキシ $(C_1 \sim C_4)$ アルキルカルバモイル基、トリ $(C_1 \sim C_4)$

アルキルシリル ($C_1 \sim C_4$) アルキルオキシカルボニル ($C_1 \sim C_4$) アルキルカルバモイル基、ニトロ基を1個または2個有していてもよいベンゾイル基、ハロゲンを有するベンゼンスルホニル基、 $C_1 \sim C_4$ アルキルオキシトリハロ ($C_1 \sim C_4$) アルキルを有するフェニル ($C_1 \sim C_4$) アルカノイル基が挙げられ、それらのうち、最も好ましいものとしては、アセチル、カルボキシプロピオニル、メンチルオキシアセチル、カンファースルホニル、ベンゾイル、ニトロベンゾイル、ジニトロベンゾイル、ヨードベンゼンスルホニルおよび2-トリフルオロメチル-2-メトキシ-2-フェニルアセチルが挙げられる。

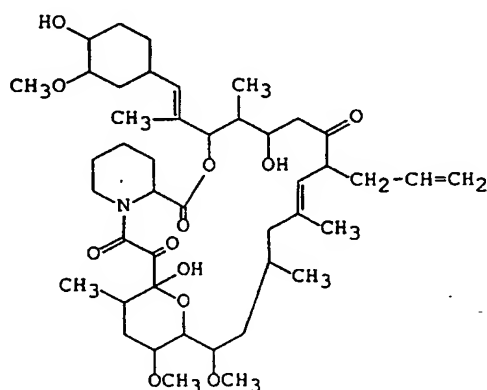
「飽和もしくは不飽和の5員もしくは6員環からなる窒素原子、硫黄原子および／もしくは酸素原子を含有する複素環基」の好ましい例としては、ピロリル基、テトラヒドロフリル基等が挙げられる。

「適当な置換基を有していてもよいヘテロアリールオキシ」の中の「適当な置換基を有していてもよいヘテロアリール」部分とは、EP-A-532,088 中の式 I で表される化合物の基 R^1 として例示のものが挙げられるが、例えば、1-ヒドロキシエチルインドール-5-イルが好ましい。その開示を引用して明細書記載の一部とする。

本発明において使用されるトリシクロ化合物 (I) または医薬として許容されるその塩は、優れた免疫抑制作用、抗菌活性、およびその他の薬理活性を有し、その為、臓器あるいは組織の移植に対する拒絶反応、移植片対宿主反応、自己免疫疾患、および感染症等の治療および予防に有用であることが、例えば、EP-A-184162、EP-A-323042、EP-A-423714、EP-A-427680、EP-A-465426、EP-A-480623、EP-A-532088、EP-A-532089、EP-A-569337、EP-A-626385、WO89/05303、WO93/05058、WO96/31514、WO91/13889、WO91/19495、WO93/5059等に記載されており、また、それらの化合物の製造法も開示されている。それらの開示を引用して明細書記載の一部とする。

特に、FR900506 (=FK506、タクロリムス)、FR900520 (アスコマイシン)、FR900523およびFR900525と呼称される化合物は、ストレプトミセス (Streptomyces) 属、例えばストレプトミセス・ツ

クバエンシス (*Streptomyces tsukubaensis*) No. 9993 (寄託機関：日本国茨城県つくば市東1丁目1-3、通商産業省工業技術院生命工学工業技術研究所(旧名称：通商産業省工業技術院微生物工業技術研究所)、寄託日：1984年10月5日、受託番号：微工研条寄第927号) もしくは、ストレプトミセス・ハイグロスコピカス・サブスペシース・ヤクシマエンシス (*Streptomyces hygroscopicus subsp. yakushimaensis*) No. 7238 (寄託機関：日本国茨城県つくば市町東1丁目1-3、通商産業省工業技術院生命工学工業技術研究所、寄託日：1985年1月12日、受託番号：微工研条寄第928号) (EP-A-0184162) により産生される物質であり、特に下記構造式で示されるFK506 (一般名：タクロリムス) は、代表的な化合物である。



化学名：17-アリル-1, 14-ジヒドロキシ-12-[2-(4-ヒドロキシ-3-メトキシシクロヘキシル)-1-メチルビニル]-23, 25-ジメトキシ-13, 19, 21, 27-テトラメチル-11, 28-ジオキサ-4-アザトリシクロ[2.2.3.1.0^{1,4}]オクタコス-18-エン-2, 3, 10, 16-テトラオン

トリシクロ化合物 (I) のうち、より好ましいものは、R³ および R⁴、R⁵ および R⁶ の隣接するそれぞれの対が、それらが結合しているそれぞれの炭素原子どうしの間に形成されたもう一つの結合を形成しており、

R^8 と R^{23} は独立して水素原子、

R^9 はヒドロキシ基、

R^{10} はメチル、エチル、プロピルまたはアリル基、

X は (水素原子、水素原子) またはオキシ基、

Y はオキシ基、

R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} と R^{22} はそれぞれメチル基、

R^{24} は、 $3-R^{20}-4-R^{21}$ -シクロヘキシル基、

その中で、 R^{20} はヒドロキシ、アルキルオキシ、オキシ、または

$-OCH_2OCH_2CH_2OCH_3$ 、および

R^{21} はヒドロキシ、 $-OCN$ 、アルキルオキシ、適当な置換基を有して

いてもよいヘテロアリールオキシ、 $-OCH_2OCH_2CH_2OCH_3$ 、保護された

ヒドロキシ、クロロ、ブロモ、ヨード、アミノオキザリルオキシ、アジド基、

p-トリルオキシチオカルボニルオキシ、

または $R^{25}R^{26}CHCOO-$ (式中、 R^{25} は所望により保護されていてもよ

いヒドロキシ基、または保護されたアミノ基、および R^{26} は水素原子または

メチル)、または

R^{20} と R^{21} は一緒になって、エポキシド環の酸素原子を形成し、そして

n は 1 または 2 で示される化合物である。

特に好ましいトリシクロ化合物 (I) としては、タクロリムスの他に、EP-A-427、680 の実施例 66a に記載の 3,3-エピークロロ-3,3-デスオキシアスコマイシンなどのハロゲン化誘導体等のアスコマイシン誘導体が挙げられる。

他の好ましいマクロライド系化合物としては、メルク インデックス (MERCK INDEX) (12 版) No. 8288 に記載のラパマイシンやその誘導体を挙げることが出来る。好ましい例としては、WO 95/16691 の 1 頁の式 A の 40 位のヒドロキシが $-OR_1$ (ここで、 R_1 はヒドロキシアルキル、ヒドロアルキルオキシアルキル、アシルアミノアルキルおよびアミノアルキル) で置換されている O-置換誘導体、例えば、40-O-(2-ヒドロキシ)エチル-ラパマイシン、40-O-(3

ーヒドロキシ)プロピル-ラパマイシン、40-O-[2-(2-ヒドロキシ)エトキシ]エチル-ラパマイシンおよび40-O-(2-アセトアミノエチル)-ラパマイシンで挙げられる。これらのO-置換誘導体は、好適な反応条件下でのラパマイシン(またはジヒドロまたはデオキソラパマイシン)と脱離基(例えば、RX(ここで、Rは、アルキル、アリルまたはベンジル部分のようなO-置換基として望ましい有機ラジカルおよびXは $\text{CCl}_3\text{C}(\text{NH})\text{O}$ または CF_3SO_3 のような脱離基))に結合した有機ラジカルとの反応により、製造し得る。条件は、Xが $\text{CCl}_3\text{C}(\text{NH})\text{O}$ である場合、酸性または中性条件、例えば、トリフルオロメタンスルホン酸、カンファースルホン酸、p-トルエンスルホン酸またはそれらの対応するピリジニウムまたは置換ピリジニウム塩の存在下、またはXが CF_3SO_3 である場合、ピリジン、置換ピリジン、ジイソプロピルエチルアミンまたはペンタメチルピペリジンのような塩基の存在下であり得る。最も好ましいラパマイシン誘導体は、WO 94/09010に記載のような40-O-(2-ヒドロキシ)エチル ラパマイシンであり、前記文献の開示を引用して明細書記載の一部とする。

トリシクロ化合物(1)並びにラパマイシンおよびその誘導体は、類似の基本骨格、すなわちトリシクロマクロライド骨格と少なくとも一つの類似の生物学的特性(例えば、免疫抑制作用)を有する。

トリシクロ化合物(1)並びにラパマイシンおよびその誘導体の医薬として許容される塩としては、無毒の、医薬として許容される慣用の塩であり、例えばナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩、例えばカルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩、アンモニウム塩、例えばトリエチルアミン塩、N-ベンジル-N-メチルアミン塩等のアミン塩のような無機または有機塩基との塩が挙げられる。

本発明のマクロライド系化合物においては、コンホマーあるいは不斉炭素原子および二重結合に起因する光学異性体および幾何異性体のような1対以上の立体異性体が存在することがあり、そのようなコンホマーあるいは異性体もこの発明のマクロライド系化合物の範囲に包含される。また、マクロライド系化合物は溶媒和

物を形成することも出来るが、その場合も本願発明の範囲に含まれる。好ましい溶媒和物としては、水和物およびエタノレートが挙げられる。

この発明において用いられる溶解・吸収促進剤は、例えばトリシクロ化合物 (I) またはその医薬的に許容な塩等のマクロライド系化合物を溶解し、および/またはその皮膚からの吸収を促進させ得るものであればよい。例えば下記のような一価アルコール脂肪酸エステル、二塩基酸ジエステルもしくは炭酸低級アルキレン類が好ましい。

・一価アルコール脂肪酸エステル

(ミリスチン酸イソプロピル、ミリスチン酸エチル、ミリスチン酸ブチル、ミリスチン酸イソセチル、ミリスチン酸オクチルドデシル、パルミチン酸イソプロピル、パルミチン酸イソステアリル、イソステアリン酸イソプロピル、イソステアリン酸イソセチル、ステアリン酸ブチル、ステアリン酸イソセチル、イソオクタン酸セチル、リノール酸エチル、リノール酸イソプロピル、ラウリン酸ヘキシル、オレイン酸エチル、オレイン酸デシル、オレイン酸オレイル、ミリスチン酸オクチルドデシル、ジメチルオクタン酸ヘキシルデシル、ネオデカン酸オクチルドデシル、等)

・二塩基酸ジエステル

(アジピン酸ジイソプロピル、アジピン酸ジメチル、アジピン酸ジエチル、アジピン酸ジイソブチル、セバシン酸ジエチル、セバシン酸ジイソプロピル、セバシン酸ジプロピル、フタル酸ジエチル、ピメリン酸ジエチル等)

・炭酸低級アルキレン類

(炭酸プロピレン、炭酸エチレン等)

本発明においては、上記記載の溶解・吸収促進剤は、単独で、あるいは複数を併用して使用することもできる。特に、活性成分の安定性および/または溶解性、および/または医薬組成物の匂い、色、および皮膚への感触等を考慮すると、最も好ましくはセバシン酸ジエチルである。

当該溶解・吸収促進剤の含有量は、マクロライド系化合物を溶解し、および/またはその皮膚からの吸収を促進させ得る量であればよく、例えば、0.1～50% (w

／w) が好ましく、より好ましくは0.5～30% (w/w)、特に好ましくは1～20% (w/w) である。

本発明において用いられる基剤は、他の成分と相溶し、更に増粘剤をも溶解し得る基剤であればよい。特に、マクロライド系化合物および増粘剤を溶解し得る親水性基剤が好ましく、特に、エチレングリコール、プロピレングリコール、ブチレングリコール等の低級アルカンジオール類のような親水性グリコール類が好ましい。本発明における医薬組成物中の基剤の含有量は、必要量を適宜使用することが出来る。更に、ポリエチレングリコールのような水溶性高分子を基剤に適量添加することにより、マクロライド系化合物の経皮吸収量を調整することも出来る。

本発明において、所望により用いられる相溶補助剤は、溶解・吸収促進剤と基剤との相溶を補助し得るものであり、例えば下記のもものが挙げられる。

・アルコール類

(イソプロピルアルコール、エタノール、オレイルアルコール、セタノール、ステアリルアルコール、2-オクチルドデカノール、等)

・ジエチレングリコール モノ低級アルキルエーテル

(ジエチレングリコール モノエチルエーテル、ジエチレングリコール モノブチルエーテル、等)

最も好ましくは、ジエチレングリコール モノ低級アルキルエーテルであり、特にジエチレングリコール モノエチルエーテルが好ましい。その場合、皮膚におけるマクロライド系化合物の滞留性向上も期待出来る。当該相溶補助剤の含有量は、溶解・吸収促進剤と基剤との相溶を補助し得る量であればよいが、例えば1～30% (w/w)、より好ましくは2～20% (w/w)、特に好ましくは5～15% (w/w) の含有量であればよい。

本発明において、所望により使用される増粘剤は、医薬として許容され、基剤に粘性を付与するものであればよく、例えば、次のような有機物または無機物の水溶性高分子が挙げられる。

(1) 有機物

天然高分子……アラビアゴム、グアーガム、カラギーナン、トラガント、ペクチン、デンプン、キサントランガム、ゼラチン、カゼイン、デキストリン、セルロース

半合成高分子……セルロース系高分子（メチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、カルボキシメチルセルロースカルシウム、等）、カルボキシメチルデンプン、アルギン酸ナトリウム、アルギン酸プロピレングリコール

合成高分子……カルボキシビニルポリマー（カーボポール）、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコール、ポリビニルメチルエーテル、ポリアクリル酸ナトリウム

(2) 無機物

ベントナイト、合成ケイ酸マグネシウム、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、酸化ケイ素、等

本発明の医薬組成物には増粘剤が含まれる場合が好ましく、その場合における医薬組成物中における増粘剤の含有量は、目的とする医薬組成物の所望の粘性に応じて適宜選択される。例えば0.1～10% (w/w) が好ましく、より好ましくは0.5～5% (w/w) である。上記の具体例の内、より好ましくは、ヒドロキシプロピルセルロース等のセルロース系高分子やカルボキシビニルポリマーであり、その両者を適宜使い分けることにより、皮膚への感触が異なる組成物を提供することが可能である。

尚、上記以外の成分として、所望により、常用の賦形剤（例えば乳糖、ショ糖、でんぷん、マンニトール等）、安定化剤（抗酸化剤（例えば、アスコルビン酸パルミテート、トコフェロール等）、着色剤、甘味剤、芳香剤、希釈剤、防腐剤や他の薬剤等が添加されていてもよい。特に、全量に対し、0.01～1% (w/w)、より好ましくは0.05～0.1% (w/w) のアスコルビン酸パルミテートを添加すると安定性の面から好ましい。

本発明の医薬組成物は、患部、特に皮膚の患部に 1 日 1 ～ 4 回塗布して使用することが出来る。

医薬組成物中におけるマクロライド系化合物の含有量は、その化合物の種類、治療する患者個々の年齢および疾病の種類、その程度、あるいはその他の要因により変化する。例えば、全量に対して、0.001 ～ 20% (w/w)、より好ましくは 0.01 ～ 10% (w/w)、最も好ましくは 0.03 ～ 3% (w/w) とすることが勧められる。また、皮膚疾患に使用可能な他の薬物を同時に含有していてもよい。

一方、本願発明の医薬組成物は以下に記載の実施例と同様にして調製することができる。

実施例

以下に、実施例により本発明を具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。なお、以下の実施例において「FK506」として、FK506 の 1 水和物を使用した。便宜上 FK506 に換算して記載する。

実施例 1

(処方 1)

FK506	0.3	mg
セバシン酸ジエチル	10	mg
ジエチレングリコール モノエチルエーテル	10	mg
プロピレングリコール	適量	
ヒドロキシプロピル セルロース	2.5	mg
計		100 mg

プロピレングリコールとセバシン酸ジエチルとの混合液に、ジエチレングリコールモノエチルエーテルを溶解し、更にその溶液に、FK506 およびヒドロキシプロピルセルロースを溶解・混合することにより、ゲル状の外用製剤を調製した。

実施例 2.

実施例 1 と同様にして、下記処方を調製した。

(処方 2)

FK506	0.03	mg
セバシン酸ジエチル	10	mg
ジエチレングリコール　モノエチルエーテル	10	mg
プロピレングリコール	適量	
<hr/>		
計	100	mg

(処方 3)

FK506	0.03	mg
セバシン酸ジエチル	10	mg
ジエチレングリコール モノエチルエーテル	10	mg
プロピレングリコール	適量	
ヒドロキシプロピル セルロース	2.5	mg
<hr/>		
計	100	mg

(処方 4)

FK506	0.03	mg
セバシン酸ジエチル	15	mg
ジエチレングリコール モノエチルエーテル	10	mg
プロピレングリコール	適量	
ヒドロキシプロピル セルロース	2.5	mg
<hr/>		
計	100	mg

(処方5)

アスコマイシン	0.3	mg
アジピン酸ジイソプロピル	10	mg
ジエチレングリコール モノエチルエーテル	10	mg
ブチレングリコール	適量	
ヒドロキシプロピル セルロース	2.5	mg
計	100	mg

(処方6)

FK506	0.3	mg
セバシン酸ジエチル	10	mg
プロピレングリコール	適量	
計	100	mg

(処方7)

FK506	0.3	mg
セバシン酸ジエチル	10	mg
ジエチレングリコール モノエチルエーテル	10	mg
プロピレングリコール	適量	
カーボボール	2.5	mg
計	100	mg

(処方8)

FK506	0.3	mg
セバシン酸ジエチル	10	mg
ジエチレングリコール モノエチルエーテル	10	mg
プロピレングリコール	38.59	mg
ポリエチレングリコール	38.59	mg
アスコルビン酸パルミテート	0.02	mg

カーボボール	2.5 mg
計	100 mg

実施例 3.

実施例 1 と同様に、下記処方 9、10、11 を調製した。

	処方 9 (% W/W)	処方 10 (% W/W)	処方 11 (% W/W)
FK506	1.00	0.30	0.10
セバシン酸ジエチル	10.00	10.00	10.00
ジエチレングリコール モノエチルエーテル	10.00	10.00	10.00
プロピレングリコール	76.48	77.18	77.38
アスコルビン酸パルミテート	0.02	0.02	0.02
ヒドロキシプロピル セルロース	2.50	2.50	2.50

実施例 4.

実施例 1 と同様に、下記処方 12、13、14 を調製した。

	処方 12 (% W/W)	処方 13 (% W/W)	処方 14 (% W/W)
アスコマイシン	1.00	—	—
33-エピークロロ-33-デスオキシ アスコマイシン	—	1.00	—
40-O-(2-ヒドロキシ)-エチル -ラパマイシン	—	—	1.00
セバシン酸ジエチル	10.00	10.00	10.00
ジエチレングリコール モノエチルエーテル	10.00	10.00	10.00
プロピレングリコール	76.48	76.48	76.48
アスコルビン酸パルミテート	0.02	0.02	0.02
ヒドロキシプロピル セルロース	2.50	2.50	2.50

実施例 5.

次に、この発明の医薬組成物の経皮吸収実験および皮膚残存量実験について述べる。

実施例 1 で調製した処方 1 を用いて、*in vivo* 経皮吸収実験および皮膚残

存量実験を行った。

試験動物として、3匹の雄性の7週令のSD系ラットを用い、固定台に腹部を上にして固定し、バリカンで毛刈りを行い、除毛クリーム（東京田辺製薬製、エバクリーム）を塗布した。塗布後、10分間で水洗し除毛した。ゲージに戻して一昼夜放置後、再び固定台に仰臥位固定し、ラット腹部の除毛部分に2.5cm×4cmの四隅に印をつけ、その枠中に投与試料を50mg塗布した。塗布後一定時間後に予めEDTA処理したシリンジにてラット鎖骨下静脈より0.3ml採血し、EDTAとよく混合して定量時まで凍結保存した。そして、上記のように採取した血液を、酵素としてペルオキシダーゼを使用する酵素免疫測定法（例えば、特開平1-92659号公報に記載の方法）に付することによってFK506物質の全血中濃度を測定した。

一方、24時間目の採血後に、塗布部位を水洗し、前述の四隅の印に沿って塗布した部分の皮膚を摘出した。摘出皮膚の皮膚下脂肪部を取り除いた後、皮膚含有比率が1%（W/W）になる様、0.1N塩酸/エタノール（1/1）混液によりホモジネート溶液を調製した。本ホモジネート中のFK506存在量を前記と同様の酵素免疫測定法を用いて測定した。

各投与試料の経皮吸収パラメーターを求め、結果を表1に示す。表1中、AUC[0-24hr]は塗布後0～24時間の血中濃度時間曲線下面積である。

【表1】

投与試料	AUC[0-24hr] (ng・hr/ml)	皮膚残存量 (%) (24hr 後)
処方1	> 30	> 5

発明の効果

本願発明により、安定性、操作性、使用感や皮膚への低刺激性に優れ、および／又は皮膚透過性に優れた、マクロライド系化合物、特にトリシクロ化合物（I）またはその医薬的に許容される塩の医薬組成物を提供することが出来た。特に、吸収障壁である角質層の透過性が改善され、皮膚（特に真皮）におけるマクロライド系化合物の滞留性に優れたゲル状外用剤を提供することが可能となった。また、本発明の医薬組成物は、適度な保湿性を有し、皮膚萎縮やリバウンド作用が無いなどの優れた効果も有する。

本発明に係る医薬組成物は、主薬であるマクロライド系化合物の薬理作用により、種々の皮膚疾患の治療、予防に有用であり、例えば、炎症性および増殖亢進性皮膚病、ならびに免疫学的仲介皮膚疾患、具体的には、乾癬、アトピー性皮膚炎、接触性皮膚炎、湿疹状皮膚炎、脂漏性皮膚炎、扁平苔癬、天疱瘡、水疱瘡類天疱瘡、表皮水疱症、じんま疹、血管性水腫、脈管炎、紅斑、皮膚好酸球増加症、紅斑性狼瘡、座瘡および円形脱毛症等の皮膚疾患の治療、予防に有用である。特に、本発明のゲル状外用剤は、関節症性乾癬、環状乾癬、広汎性乾癬、円板状乾癬、ツンブッシュ汎発性膿疱性乾癬、地図状乾癬、滴状乾癬、花環状乾癬、陳旧性乾癬、硬貨状乾癬、輪状乾癬、カキ殻状乾癬、点状乾癬、膿疱性乾癬、脊椎炎性乾癬、汎発性乾癬などの乾癬の治療、予防に有用である。

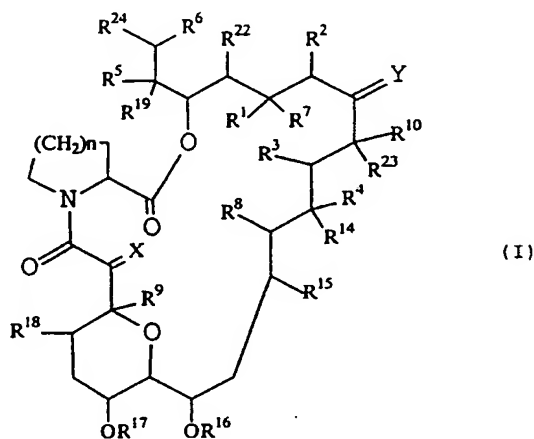
更に、次のような疾患に対しても効果が期待出来る。

自己免疫疾患の眼疾患（例えば、角結膜炎、春季結膜炎、ベーチェット病関連のブドウ膜炎、角膜炎、ヘルペス性角膜炎、円錐形角膜炎、角膜上皮異栄養症、角膜白斑、眼天疱瘡、モーア潰瘍、強膜炎、グレーブス眼障害、フォークトー小柳ー原田症候群、乾性角結膜炎（ドライアイ）、フリクテン、虹彩毛様体炎、類肉腫症、内分泌眼障害等）；皮膚疾患（例えば、皮膚筋炎、尋常性白斑症、尋常性魚鱗癬、光線過敏症および皮膚T細胞リンパ腫）；外傷、熱傷、手術等による肥厚性瘢痕やケロイド等。

尚、本願中にて引用する特許、特許出願および文献の開示を引用して明細書記載の一部とする。

請求の範囲

1. マクロライド系化合物、溶解・吸収促進剤および基剤、更に所望により相溶補助剤および／または増粘剤を含有する医薬組成物。
2. マクロライド系化合物が、下記一般式 (I) で表されるトリシクロ化合物またはその医薬として許容される塩である請求項 1 記載の医薬組成物。



(式中、 R^1 および R^2 、 R^3 および R^4 、 R^5 および R^6 の隣接するそれぞれの対は、各々独立して、

- a) 2つの隣接する水素原子を表すか、もしくは R^2 はアルキル基であってもよく、または
- b) 結合しているそれぞれの炭素原子どうしの間でもうひとつの結合を形成してもよく；

R^7 は水素原子、ヒドロキシ基、保護されたヒドロキシ基、もしくはアルキルオキシ基を表わすか、または R^1 と共になってオキシ基を表わしてもよく；

R^8 および R^9 は独立して、水素原子、ヒドロキシ基を；

R^{10} は水素原子、アルキル基、1以上のヒドロキシ基によって置換されたアルキル基、アルケニル基、1以上のヒドロキシ基によって置換されたアルケニル

基、またはオキシ基によって置換されたアルキル基を；

Xはオキシ基、（水素原子、ヒドロキシ基）、（水素原子、水素原子）、または式 $-CH_2O-$ で表わされる基を；

Yはオキシ基、（水素原子、ヒドロキシ基）、（水素原子、水素原子）、または式 $N-NR^{11}R^{12}$ もしくは $N-OR^{13}$ で表わされる基を；

R^{11} および R^{12} は独立して水素原子、アルキル基、アリール基またはトシル基を；

R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{20} および R^{21} は独立して水素原子またはアルキル基を；

R^{24} は、所望により置換されていてもよい、1以上の複素原子を含み得る環；
nは1または2を表わす。

上記の意味に加え、さらにY、 R^{10} および R^{23} はそれらが結合している炭素原子と一緒にあって飽和もしくは不飽和の5員もしくは6員環からなる窒素原子、硫黄原子および／もしくは酸素原子を含有する複素環基を表わしていてもよいが、その複素環基は、アルキル基、ヒドロキシ基、アルキルオキシ基、ベンジル基、式 $-CH_2Se(C_6H_5)$ で表わされる基、および1以上のヒドロキシ基によって置換されたアルキル基から選ばれる1以上の基によって置換されていてもよい

3. トリシクロ化合物(I)が、 R^3 および R^4 、 R^5 および R^6 の隣接するそれぞれの対が、それらが結合する炭素原子との間に形成されたもう一つの結合を形成しており、

R^8 と R^{23} は独立して水素原子、

R^9 はヒドロキシ基、

R^{10} はメチル、エチル、プロピルまたはアリル基、

Xは（水素原子、水素原子）、またはオキシ基、

Yはオキシ基、

R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} と R^{22} はそれぞれメチル基、

R^{24} は、 $3-R^{20}-4-R^{21}$ -シクロヘキシル基、

その中で、 R^{20} はヒドロキシ、アルキルオキシ、オキシ、または $-OCH_2OCH_2CH_2OCH_3$ 、および

R^{21} はヒドロキシ、 $-OCN$ 、アルキルオキシ、適当な置換基を有していてもよいヘテロアリールオキシ、 $-OCH_2OCH_2CH_2OCH_3$ 、保護されたヒドロキシ、クロロ、ブロモ、ヨード、アミノオキサリルオキシ、アジド基、 p -トリルオキシチオカルボニルオキシ、

または $R^{25}R^{26}CHCOO-$ （式中、 R^{25} は所望により保護されていてもよいヒドロキシ基、または保護されたアミノ基、および R^{26} は水素原子またはメチル）、または

R^{20} と R^{21} は一緒になって、エポキシド環の酸素原子を形成し、そして

n は1または2

で示される化合物である請求項2記載の医薬組成物。

4. トリシクロ化合物(1)が17-アリル-1, 14-ジヒドロキシ-12-[2-(4-ヒドロキシ-3-メトキシシクロヘキシル)-1-メチルビニル]-23, 25-ジメトキシ-13, 19, 21, 27-テトラメチル-11, 28-ジオキサ-4-アザトリシクロ[22. 3. 1. 0^{4,9}]オクタコス-18-エン-2, 3, 10, 16-テトラオンまたはその水和物である請求項3記載の医薬組成物。

5. 溶解・吸収促進剤が、二塩基酸ジエステルまたは一価アルコール脂肪酸エステルである請求項1記載の医薬組成物。

6. 溶解・吸収促進剤が、ミリスチン酸イソプロピル、アジピン酸ジイソプロピル、またはセバシン酸ジエチルである請求項5記載の医薬組成物。

7. 基剤が親水性グリコール類である請求項1記載の医薬組成物。

8. 相溶補助剤としてジエチレングリコールモノエチルエーテルを含有する請求項1記載の医薬組成物。

9. 増粘剤としてセルロース系高分子またはカルボキシビニルポリマーを含有する請求項1記載の医薬組成物。

10. ゲル製剤である請求項1記載の医薬組成物。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/02237

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁶ A61K31/40, 31/445, 41/10, 47/14, 47/38, 47/08, 9/06, 9/08, 9/10 // C07D498/14

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁶ A61K31/40, 31/445, 41/10, 47/14, 47/38, 47/08, 9/06, 9/08, 9/10 // C07D498/14

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	JP, 6-345646, A (Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.), 20 December, 1994 (20. 12. 94), Claims ; Par. Nos. [0020], [0021], [0023], [0029] & WO, 94/28894, A1 & EP, 753297, A1	1-7, 9 8, 10
X Y	JP, 6-128148, A (Dott Limited Company), 10 May, 1994 (10. 05. 94), Claims ; Par. Nos. [0005], [0007], [0011], [0014] (Family: none)	1, 5-7 2-4, 9, 10
X Y	JP, 5-17481, A (Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.), 26 January, 1993 (26. 01. 93), Reference as a whole & EP, 474126, A & US, 5385907, A	1-7 9, 10
Y	JP, 4-505157, A (Cygnus Therapeutics Systems), Claims ; page 5, upper left column, line 12 to upper right column, line 11 & WO, 90/11064, A1 & US, 497348, A & EP, 464150, A	8, 10

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search
28 June, 1999 (28. 06. 99)Date of mailing of the international search report
6 July, 1999 (06. 07. 99)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/02237

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP, 7-173058, A (SS Pharmaceutical Co., Ltd.), 11 July, 1995 (11. 07. 95), Claims ; Par. Nos. [0008] to [0011] & EP, 600395, A1 & WO, 94/13281, A1 & US, 5422102, A	9, 10
Y	WO, 92/19271, A1 (Hisamitsu Pharmaceutical Co., Inc.), 12 November, 1992 (12. 11. 92), Claims ; page 3, lower right column, line 3 to page 4, upper left column, line 20 ; page 5, upper right column, line 3 to lower right column, line 10 & AU, 9212057, A	9, 10

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁸ A61K31/40, 31/445, 41/10, 47/14, 47/38, 47/08, 9/06, 9/08, 9/10//C07D498/14

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁸ A61K31/40, 31/445, 41/10, 47/14, 47/38, 47/08, 9/06, 9/08, 9/10//C07D498/14

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN)、REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X Y	J P, 6-345646, A (藤沢薬品工業株式会社) 20. 12月. 1994 (20. 12. 94) 【特許請求の範囲】、 【0020】、【0021】、【0023】、【0029】 &WO, 94/28894, A1&EP, 753297, A1	1-7, 9 8, 10
X Y	J P, 6-128148, A (有限会社ドット) 10. 5月. 1994 (10. 05. 94) 【特許請求の範囲】、 【0005】、【0007】、【0011】、【0014】 ファミリーなし	1, 5-7 2-4, 9, 10

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

28. 06. 99

国際調査報告の発送日

06.07.99

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

津賀下 浩一

4C

9284

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X Y	J P, 5-17481, A (藤沢薬品工業株式会社) 26. 1月. 1993 (26. 01. 93) 文献全体 &EP, 474126, A&US, 5385907, A	1-7 9, 10
Y	J P, 4-505157, A (シグナス セラピューティックス シ ステムズ) 請求の範囲、第5ページ左上欄第12行-右上欄第11 行 &WO, 90/11064, A1&US, 497348, A &EP, 464150, A	8, 10
Y	J P, 7-173058, A (エスエス製薬株式会社) 11. 7月. 1995 (11. 07. 95) 【特許請求の範囲】、 【0008】~【0011】 &EP, 600395, A1&WO, 94/13281, A1 &US, 5422102, A	9, 10
Y	WO, 92/19271, A1 (久光製薬株式会社) 12. 11月. 1992 (12. 11. 92) 請求の範囲、第3ページ右 下欄第3行-第4ページ左上欄第20行、第5ページ右上欄第3行 -右下欄第10行 &AU, 9212057, A	9, 10